Fachbereich VI der Freien Universität Berlin
Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg, Pulsstraße 4
Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse bei Fällen von missed abortion unter dem Einfluß der Curettage in Abhängigkeit von der Retentionsdauer.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Christian Beltz

Köslin

1974

Fachbereich VI der Freien Universität Berlin
Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg, Pulsstraße 4
Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse bei Fällen von missed abortion unter dem Einfluß der Curettage in Abhängigkeit von der Retentionsdauer.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Beltz
Köslin

Referent: Professor Dr. med. H. Hoffbauer

Korreferent: Professor Dr. med. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. März 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S :

	Seite:
Einleitung	1
Material	1
Fragestellung	2
Untersuchung aus dem Schrifttum	3
Eigene Untersuchungen	
a. Methodik	11
b. Ergebnisse	12
c. Diskussion	23
Zusammenfassung	3o
Literatur	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0090

Einleitung

Unter den Ursachen der mütterlichen Sterblichkeit steht der Tod durch Schock und Verblutung an erster Stelle. Störungen der Blutgerinnung gehören zu den schwersten Komplikationen in der Geburtshilfe. Ihre frühzeitige Erkennung und therapeutische Beherrschung sind somit für das Schicksal der Mutter wie des Kindes von entscheidender Bedeutung.

Diese Arbeit soll sich befassen mit den Gerinnungsstörungen bei missed abortion, der verhaltenen Fehlgeburt. Dabei wird uns vor allem die Frage beschäftigen müssen, in wie weit der intrauterine Eingriff der Curettage eine Veränderung der Gerinnungsverhältnisse zur Folge hat, wobei der Einfluß der Retentionsdauer berücksichtigt worden ist.

Material

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen der Blutgerinnung wurden an 34 Patientinnen bei missed abortion vorgenommen, die von 1964 bis 1968 in der Universitäts-Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin gelegen haben und behandelt wurden. In allen diesen Fällen von missed abortion hat man einen Gerinnungsstatus vor, während und nach der chirurgischen Ausräumung des Uterus vorgenommen. Auf diese Weise ist es uns möglich, pathologische Veränderungen des Gerinnungsablaufes festzustellen.

Das Alter der Patientinnen zur Zeit des stationären Aufenthaltes lag zwischen 2o und 41 Jahren, das durchschnittliche Alter lag bei 28 Jahren. Bis auf 4 Nullipara hatten alle Patientinnen zwischen 1 - 5 gesunde Kinder geboren, 21 Patientinnen 1 - 3 Aborte erlitten.

F r a g e s t e l l u n g

Die Retention einer abgestorbenen Frucht kann nach einer Dauer von mehr als 5 Wochen spontan eine Gefahrensituation heraufbeschwören (13,41,48). Diese kann zu jeder Zeit auftreten, nach Ausräumung des Uterus, nach spontaner Ausstoßung und bei nachträglicher Entfernung der Placenta oder eines Placentarestes. Daher gilt jede Frau mit einer abgestorbenen Frucht als gefährdet, gleichgültig, ob eine aktive oder abwartende Behandlung erfolgt.

Das Absterben der Frucht kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen. Kommt es im Anschluß an den intrauterinen Fruchttod nicht zu einer Ausstoßung, so wird die Retention der abgestorbenen Frucht je nach Schwangerschaftsdauer als verhaltene Fehlgeburt (missed abortion), 1 - 27. Woche der Schwangerschaft, oder als intrauteriner Fruchttod in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bezeichnet.

Wir wollen in dieser Arbeit die Frage untersuchen, wie sich die Blutgerinnung im I. Trimenon, also 1. bis 12. Schwangerschaftswoche und im II. Trimenon, 13. - 27. Schwangerschaftswoche unter der Curettage bei Fällen von missed abortion verhält. Es sollen dabei jeweils die Fälle mit 1 bis 4 Wochen und die mit 5 und mehr Wochen Retention gerinnungsanalytisch untersucht und gegenübergestellt werden.

Untersuchung aus dem Schrifttum

Gerinnselbildung und Gerinnselauflösung sind lebenswichtige physiologische Vorgänge, die ein dynamisches Gleichgewicht bilden. Die Koagulation bewirkt den Verschluss blutender Gefässe, sowie die Abdeckung von Wundflächen und Entzündungsherden. Die Lyse dient der Offenhaltung von Kanalsystemen und Körperhöhlen und beseitigt störende Fibrinansammlungen. Ein sinnvoller Antagonismus zwischen beiden Funktionen reguliert durch einen feinen Fibrinfilm die Kapillarpermeabilität (26,58,79).

An zentraler Stelle steht im Gerinnungssystem die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Allgemein wird heute angenommen, daß dies gewöhnlich über das extrinsic- und intrinsic- System möglich ist (55). Dabei dürfte das Gewebsthromboplastin bei Gewebsläsionen frei werden und mit den Faktoren V, VII, X und IV ein Reaktionsprodukt bilden (exogener Prothrombinumwandlungsfaktor), das Prothrombin in Thrombin umwandelt (27).

Der zweite Weg soll mit der Aktivierung des Faktor XII (F.Hagemann) an benetzbaren Oberflächen beginnen (77). Er führt nach Aktivierung der Faktoren XI (PTA) und IX (F.Christmas) unter Beteiligung von Faktor VIII und Calciumionen zum aktiven Faktor X (Stuart-Prower). Faktor X, Plättchenfaktor 3 und Calciumionen bilden ein Intermediärprodukt (endogener Prothrombinumwandlungsfaktor), das mit Faktor V und Calciumionen Prothrombin in Thrombin umwandelt (18).

Das extrinsic-System ist für die Einleitung der Gerinnung im Bereich von Wundflächen von wesentlicher Bedeutung.

Das Freisetzen von A D P (22), 5-Hydroxytryptamin und Noradrenalin (69) aus der Verletzungsstelle, die beginnende Fibrinbildung und Thrombinspuren bewirken Aggregation, visköse Metamorphose der Thrombozyten und Abgabe der Thrombozytenfaktoren (59). Zusammen mit der benetzbaren Oberfläche wird dadurch das endogene System aktiviert, das für die endgültige Blutstillung erforderlich ist.

Dem gerinnungsfördernden System stehen Antithrombine und Antithromboplastine als Inhibitoren gegenüber. Die Wirkung von Inhibitoren muß man in der Verhinderung eines biologischen Reaktionsablaufes bis zur physiologischen Endstufe sehen.

In diesem Zusammenhang sind zwei verschiedene Inhibitorsysteme zu nennen:

1. Inhibitoren, die den Gerinnungsablauf durch Verhinderung der Aktivität von Faktoren bzw. durch Blockade von aktivierten Gerinnungsfaktoren unterbrechen.
   Zu dieser Gruppe gehören in erster Linie die Antithromboplastine und Antithrombine, wobei nach neueren Untersuchungen die Unterscheidung zwischen Antithrombin II und Antithrombin III nicht mehr gerechtfertigt ist (1,4o). Unter den Antithrombinen ist das Antithrombin I (= Fibrinogen) einer der wirksamsten Inhibitoren der Blutgerinnung. Die Antithrombin - I - Wirkung ist eine Funktion des Fibrins, die Limitierung des Gerinnungsvorganges ist durch Affinität von Thrombin zu Fibrin mit Adsorption von Thrombin an das Fibrinmolekül zu verstehen. Als Antithrombin VI werden Fibrin- bzw. Fibrinogen-Spaltprodukte, die bei einem fibrinolytischen, bzw. fibrinogenolytischen Prozess entstehen können, bezeichnet.

2. Mechanismen, die in der Lage sind, schon gebildete Gerinnungsprodukte aus dem strömenden Blut zu eliminieren. Die dem retikuloendothelialen System (R E S) zuzuordnenden Organe (bzw. Organsysteme) sind in der Lage, Gerinnungsprodukte aus dem strömenden Blut zu eliminieren.
So können Thromboplastin (87) und Fibrinmonomere bzw. Fibrinogenmonomerkomplexe (54,57) im RES, besonders in Milz und Leber, abgefangen werden.

Die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin dürfte nach neueren Untersuchungen nicht allein über die beiden oben beschriebenen Wege, sondern auch durch die proteolytischen Enzyme Fibrinolysin, Trypsin, Kathepsin und Papain möglich sein (12,66).

Das fibrinolytische System erscheint z.Zt. im Vergleich zum Gerinnungssystem einfacher. Das Profibrinolysin (Plasminogen) als inaktive Vorstufe des Fibrinolysins (Plasmin) kann normalerweise durch Urin- und Gewebeaktivitoren (Urokinase, Lysokinasen, Fibrinokinasen), aber auch durch aktivierten Faktor XII, Trypsin und Fibrinolysin selbst, in Fibrinolysin umgewandelt werden (4,8,1o,44).

Zur Wirkung der Streptokinase ist häufig ein Proaktivator im menschlichen Plasma angenommen worden, der unter Streptokinasewirkung zum Aktivator der Fibrinolyse werden sollte. Nach neueren Untersuchungen erscheint dessen Existenz fraglich. Streptokinase dürfte vielmehr mit Profibrinolysin und / oder Fibrinolysinspuren zusammen einen Aktivator des fibrinolytischen Systems bilden (51).

Wie im Gerinnungssystem stehen den Aktivatoren Inhibitoren gegenüber. Infolge der Anwesenheit von Inhibitoren werden im strömenden Blut nur in den seltensten Fällen Plasminaktivitäten beobachtet.

In diesen seltenen Fällen wirkt Plasmin nicht nur auf sein spezifisches Substrat Fibrin, sondern baut ebenso in der Zirkulation Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII, sowie eine Reihe weiterer Plasmaproteine ab(3o, 45, 85).

Von den 4 bisher bekannten Antiproteinasen des menschlichen Plasmas weisen 2 im besonderen Plasmin- inhibierende Eigenschaften auf, das Alpha - 2 - Makroglobulin (Sofort-Antiplasmin) und das Alpha - 1 - Antitrypsin (Progressiv - Antiplasmin).

Darüber hinaus sind Inhibitoren gegen Aktivatoraktivität, so gegen Urokinase oder Streptokinase, nachweisbar. Diese werden unter dem Begriff der Kinase-Inhibitoren subsummiert (63). Im Zusammenhang mit der Inhibitoraktivität des Plasmas werden auch bei der Auflösung von Gerinnseln in der Zirkulation zwei Theorien diskutiert. Einmal, daß Aktivator in das Gerinnsel eindringt und dort Plasminogen zu Plasmin aktiviert und damit eine innere Aufdauung des Gerinnsels herbeiführt (innere Lyse) (83), oder daß Plasmin an einen Inhibitor gekoppelt an das Gerinnsel herangebracht wird, infolge seiner hohen Affinität zu Fibrin sich von seinem Inhibitor löst und von außen das Gerinnsel aufdaut (äussere Lyse) (5).

Die physiologische Bedeutung des fibrinolytischen Systems ist bisher noch nicht völlig klar. Vielfach wird ein fortlaufender Gerinnungsprozess angenommen, den die fibrinolytische Aktivität in Grenzen hält (latente Gerinnung). Dadurch soll auf der Gefäßintima ein dünner Fibrinfilm entstehen, der die Permeabilität steuert (84).
Darüber hinaus werden bei normalen Kreislaufverhältnissen aktivierte Gerinnungsfaktoren von der Leber in inaktives Prothrombin zurückgewandelt und so die Eukoagulabilität gesichert (56).

Nach Guest (38) liegt die wesentlichste Aufgabe des fibrinolytischen Systems in der Verhinderung der Blutgerinnung im Kapillarbereich.

Während der Schwangerschaft nun finden physiologische Veränderungen im Gerinnungssystem statt. Gleichsam als Schutz vor Blutverlusten nimmt die Gerinnbarkeit des Blutes stark zu. Die Aktivität nahezu sämtlicher Gerinnungsfaktoren ist erhöht (25, 8o), Faktor VII (Proconvertin) und Faktor X sind während der Schwangerschaft in einer um etwa 3o % höheren Konzentration nachweisbar (17). Es sind ja dies die essentiellen Substanzen, die die Umwandlung des Prothrombin in das Thrombin in Gegenwart von Gewebsextrakten bewirken.
Gesichert ist ein Anstieg des Fibrinogenspiegels auf 45o mg % im Durchschnitt (17), andere Autoren bestimmen den Mittelwert des Fibrinogens um 5oo mg % (11).

Die Thrombocytenzahlen nehmen zu (8o), so daß plasmatische und thrombocytäre Gerinnungsdefekte kompensiert werden (89). Übereinstimmung herrscht darüber, daß nach der Geburt die Thrombocytenzahl häufig über 5oo.ooo ansteigt und sich erst in der zweiten Wochenbettswoche wieder normalisiert (47).

Das Verhalten der Blutgerinnung
bei missed abortion.

In der Geburtshilfe wird durch die Retention einer abgestorbenen Frucht eine Koagulopathie häufig hervorgerufen. Die Retention einer abgestorbenen Frucht kann zu einer Abnahme des Fibrinogenspiegels im mütterlichen Blut führen. In diesen Fällen wird von "dead fetus syndrome" gesprochen, wobei auch ohne klinisch manifeste hämorrhagische Diathese der Begriff des "dead fetus syndrome" dann angewandt wird, wenn ein Abfall des Fibrinspiegels unter 15o mg % auftritt.

In etwa 1o - 25 % wird eine Hypofibrinogenämie unter 15o mg % beobachtet (17, 6o, 61, 74).

Bei den Patientinnen mit einer Retention der toten Frucht von mehr als 5 Wochen beträgt die Frequenz des "dead fetus syndrome" 25 - 4o % (36, 74, 75). In Einzelfällen kann jedoch eine Störung der Hämostase schon 8 Tage nach Absterben der Frucht auftreten.

Die Ursache des missed abortion bleibt in den meisten der Fälle ungeklärt. In abfallender Häufigkeit werden Anoxie, Mißbildung, Morbus haemolyticus neonatorum infolge Rh - Inkompatibilität und intrauterine Infektionen wie Lues, Listeriose und Toxoplasmose gesehen.

In unserer Arbeit konnten in einem Fall Toxoplasmose, in 6 Fällen febrile Aborte, die arteficiell entstanden, als Ursache der abgestorbenen Frucht gefunden werden, die Mehrzahl der Fälle konnte ätiologisch nicht geklärt werden.

Die Defibrinierung beim missed abortion kann auf folgende Weise entstehen.

Bei der Autolyse der abgestorbenen Frucht werden gerinnungsaktive Substanzen freigesetzt, darunter Thromboplastin, die in die mütterliche Blutbahn übertreten und eine intravasale Fibrinausfällung bewirken (78). Nun wird in letzter Zeit die Thromboplastin - Theorie bezweifelt, da verschiedene Autoren nachweisen konnten, daß Fibrin vornehmlich im uterinen Bereich verbraucht wird, entweder im intervillösen Raum (86) oder im retroplacentaren Hämatom (28, 7o, 72). Für die vorzeitige Lösung der Placenta und für gewisse Komplikationen in der Nachgeburtsperiode trifft dies ohne Zweifel zu, nicht aber für das Blutungssyndrom bei abgestorbener Frucht (41).

Aus dem autolytischen Material können ferner proteolytische Fermente auf die Mutter übergehen (46, 53), die eine Fibrino- und Fibrinogenolyse bewirken.

Die Freisetzung von Gewebsaktivatoren, die zwar nicht oder nur selten in der Placenta enthalten sind (3), aber aus den anderen fetalen Organen und Geweben hervorgehen, führt über die Profibrinolysokinase zur Aktivierung des fibrinolytischen Potentials der Mutter (16).
Das Fibrinolysin und andere Proteasen bauen aber nicht nur Fibrin und Fibrinogen ab (64, 65, 9o, 91), sondern wirken auch auf die Plasmafaktoren II, V, VII, Proteine (Albumine, Globuline), Komplement und wahrscheinlich auch Proteohormone als Substrat (74, 76). Die proteolytischen Produkte sind Peptide (71), die sich wie Alpha - 1 -, Beta - und Gamma - Globuline verhalten (71, 9o). Hämostatisch ist ein Antithrombineffekt nachweisbar (71). Sie sind toxisch und schockauslösend. Die Plasmakinine der Alpha-Globulin-Reihe sind dabei von besonderer Bedeutung (31, 39, 52, 53). Zweifellos gibt es eine ganze Skala von toxischen Eiweiß-Spaltprodukten, die im einzelnen noch nicht genau definiert sind.
Eine weitere Möglichkeit für eine Gerinnungsstörung ist in dem Schock selbst zu sehen, der durch den Übertritt autolytisch entstandener fetaler Stoffe in den mütterlichen Kreislauf ausgelöst wird und einem anaphylaktischen Schock vergleichbar ist (2o). Durch eine Stase im Kapillarsystem wird eine Aktivierung von Thromboplastin bewirkt und die Entstehung zahlreicher Mikrothromeben ausgelöst.
Es muß außerdem an die Entstehung eines Sanarelli-Shwartzman - Phänomen gedacht werden, welches ebenfalls eine intravaskuläre Fibrinausfällung und damit einen Fibrinmangel verursachen kann.
Durch einen wechselnden biphasischen Verlauf als initialen Gerinnungsvorgang (Verbrauchskoagulopathie) mit sekundärer Fibrinolyse (Lysekoagulapathie) im Sinne eines vergleichbaren Sanarelli - Shwartzman-Phänomen beim Menschen kommt es zum Fibrinogenverbrauch.

Diskutiert werden im mütterlichen Kreislauf wirksame Lipoproteide, die bei intrauteriner Infektion eines abgestorbenen Fetus über eine Endotoxinfreisetzung zum protahierten Schock führen können.
Dieses, in seinem Mechanismus bisher noch nicht geklärte Phänomen wird nicht nur durch Bakterienendotoxine ausgelöst, sondern auch durch zahlreiche andere Substanzen, die primär nicht toxisch zu sein brauchen (6), aber in ihrer Wirkung durch Trypsin verstärkt werden. Der schwangere Organismus ist bekanntlich für das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen prädisponiert (7).

Das Blutungssyndrom bei abgestorbener Frucht wird weniger auf eine Fibrinausfällung als vielmehr auf eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse zurückgeführt. Auf diese Vorgänge weisen eine Vielzahl von Autoren hin, die in der gesteigerten Aktivität der Fibrinolyse den wesentlichen Anteil bei der Pathogenese der Gerinnungsstörung sehen (9, 14, 15, 17, 19, 2o, 21, 23, 24, 28, 32, 33, 34, 37, 41, 43, 5o, 62, 67, 7o, 73, 78, 81, 82).

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

a. Methodik

Es wurden für die in dieser Arbeit durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen folgende Verfahren angewandt:

1. Fibrinogenbestimmungen nach Kautzsch und Rauscher (49).
Fbg

2. Die 24- Stunden-Plasmalyse in 1 : 1o verdünntem Plasma.
P L L

3. Die Euglobulinlysiszeit nach Milstone (68).
E g L L

4. Die Profibrinolysinbestimmung nach Beller und Reinhard.
P f l

5. Das Antifibrinolysin nach Hemmung der Streptokinaseaktivität nach Beller und Reinhard (Restaktivität).
A f l

6. Die Thromboplastinzeit nach Quick (46).
T p l

7. Die Faktoren II, V und VII mit Hilfe der Einstufenmethodik.

8. Die Faktoren VIII und IX im Thromboplastin-Bildungstest nach Biggs und Mitarb. in der Modifikation von Marbet, Winterstein u. Strässle.

9. Thrombocytenzählung nach Feissly-Lüdin (31).

1o. Fibrinogenolyse F b g l (eigenes Verfahren)

11. Thrombinzeit nach Jürgens (46). T b z

b. Ergebnisse

Das Absterben der Frucht kann bekanntlich zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen. Es wird an Hand des Patientenmaterials das Verhalten der Blutgerinnung im I. und II. Trimenon der Schwangerschaft bei Fällen von missed abortion unter der Curettage untersucht. Ausserdem werden die Fälle von missed abortion mit einer Retention von 1 - 4 Wochen und die Fälle mit einer Retention von 5 und mehr Wochen untersucht.

Eine Gerinnungsstörung tritt bei missed abortion meist während der Ausräumung des Uterus auf, bei vorher normalen Werten (2,42,92). Deshalb wurden alle Gerinnungsanalysen, die hier untersucht werden, jeweils vor, während und unmittelbar nach der chirurgischen Ausräumung der toten Frucht erhoben.

Das Verhalten der Blutgerinnung im I. Trimenon der Schwangerschaft, also 1. - 12. Woche, bei einer Retention von 1 - 4 Wochen wurden an Hand von 6 Fällen, bei einer Retention von 5 und mehr Wochen an 5 Fällen untersucht.

Im II. Trimenon, also 13. - 27. Woche standen bei einer Retention von 1 - 4 Wochen und bei einer Retention von 5 und mehr Wochen jeweils 5 Fälle für die Untersuchung zur Verfügung.

Eine vollständige Fibrinolyse, auch Plasmalyse genannt, konnten wir bei 13 Fällen feststellen und gerinnungsanalytisch untersuchen.

Es sollen zuerst die Fibrinogenwerte untersucht werden (siehe Abb. 1 und 2). Die Fibrinogenspiegel im mütterlichen Blut schwanken im I. Trimenon bei einer Retention von 1 - 4 Wochen zwischen 309 mg % und 190 mg %, bei einer Retention von 5 und mehr Wochen zwischen 359 mg % und 196 mg %. Die Mittelwerte liegen relativ hoch:

Fibrinogen (mg %) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	282	28o	269
5 und mehr Wochen Retention	3o2	3oo	286

Die Fibrinogenwerte im II. Trimenon liegen bei der Retention von 1 - 4 Wochen zwischen 38o mg % und 227 mg % und bei einer Retention von 5 und mehr Wochen zwischen 278 mg % und 217 mg %. Mittelwerte des Fibrinogen im II. Trimenon:

Fibrinogen (mg %) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	31o	316	3o6
5 und mehr Wochen Retention	248	274	231

Die Mittelwerte liegen also unter der sonst für die in der zweiten Hälfte der Gravidität bestimmten Höhe um 5oo mg % (11,17). Für die Thrombocyten haben wir folgende Mittelwerte gefunden (Abb. 3 u. 4):

Thrombocyten (i.1ooo) I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach	t
1 - 4 Wochen Retention	182	165	174	1,28o
5 und mehr Wochen Retention	158	144	151	o,562

Thrombocyten (i.1ooo) II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach	t
1 - 4 Wochen Retention	168	142	157	o,168
5 und mehr Wochen Retention	142	119	123	o,834

Geht man davon aus, daß sich die Thrombocytenzahl während der Schwangerschaft kontinuierlich vermehrt (47,8o) und im I. und II. Trimenon Werte um 18o.ooo vorliegen, so fallen hier die insgesamt niedrigen Werte auf.

Dabei sind die Thrombocytenwerte im II. Trimenon bei 5 und mehr Wochen Retention, die während der Ausräumung auf 119.ooo abfallen, besonders auffällig.

Die Werte sind nicht signifikant, wie die t - Berechnung zeigt, andere Thrombocytenwerte weisen aber alle niedrigere Tendenzen auf.

Will man im mütterlichen Blut die Fibrinolyseaktivierung messen, besteht eine Möglichkeit darin, die Albuminfraktion, in der sich ein großer Teil der Antifibrinolysine befindet, abzutrennen. Man fällt die Euglobuline aus und mißt die fibrinolytische Aktivität einer Euglobulinfraktion. Die Spontanfibrinolyse der antifibrinolysinarmen Euglobulinfraktion wird Euglobulinlyse genannt. Die physiologische Schwankungsbreite liegt normalerweise zwischen 2 - 4 Stunden. Die gefundenen Werte der Euglobulinlyse im I. Trimenon (Abb. 5.):

Euglobulinlyse (h)	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	7 h 7'	6 h 22'	4 h 49'
5 und mehr Wochen Retention	6 h 25'	4 h 1'	4 h 51'

Die Euglobulinlyse im II. Trimenon (Abb. 6):

Euglobulinlyse (h)	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	4 h 26'	4h 15 '	3h 22'
5 und mehr Wochen Retention	4 h 35'	2h 35 '	4h 15'

Die Untersuchungsergebnisse zeigen eine Euglobulinlyse im Normbereich, in allen unteruchten Fällen eine kürzere Lysezeit während der Ausräumung der toten Frucht.

Die Verkürzung ist während der Ausräumung im II. Trimenon bei 5 und mehr Wochen Retention am stärksten zu beobachten. In der Regel nimmt die Aktivität des Profibrinolysins in der Schwangerschaft zu, d.h., es wird vermehrt gebildet. Sub partu wird dann eine akute Profibrinolysinverminderung im mütterlichen Venenblut beobachtet.

Man nimmt an, daß das Profibrinolysin rasch in Fibrinolysin umgewandelt wird, welches die erhöhte Blutgerinnungsneigung kompensiert (88).

Es wurden von uns folgende Profibrinolysinkonzentrationen um I. und II. Trimenon festgestellt (Abb. 5 u. 6):

Profibrinolysin (%) i.I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	132,4	131,6	135,9
5 und mehr Wochen Retention	133,o	89,5	112,1

Profibrinolysin (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	168,1	15o,7	161,4
5 und mehr Wochen Retention	111,4	167,5	115,6

Das Antifibrinolysin nimmt in der Schwangerschaft ab, d.h., es wird vermehrt verbraucht oder in geringerem Maße produziert. Unter der Geburt ist gewöhnlich eine Antifibrinolysinvermehrung meßbar. Bei der Bestimmung der Antifibrinolysinkonzentration wird die Restaktivität gemessen.

Unsere Werte der Antifibrinolysinkonzentration vor, während und nach der chirurgischen Ausräumung der toten Frucht sind folgende (Abb. 5 u. 6):

Antifibrinolysin (%) i.I. Trimenon (Restaktivität)

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	24,3	23,2	3o,2
5 und mehr Wochen Retention	31,9	11,3	22,1

Antifibrinolysin (%) i. II. Trimenon (Restaktivität)

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	25,9	29,7	3o,1
5 und mehr Wochen Retention	33,6	11,2	28,4

Das Antifibrinolysin nimmt im I. wie im II. Trimenon bei einer Retention von 5 und mehr Wochen während der Curettage zu, es wird also offensichtlich verstärkt gebildet, um die gesteigerte Fibrinolyse zu hemmen.

Das Fibrinolysin baut unter pathologischen Bedingungen nicht nur das Fibrin, sondern auch das Fibrinogen ab. Deshalb soll uns auch der Fibrinogenabbau, also die Fibrinogenolyse interessieren. Die Werte im I. und II. Trimenon (Abb. 1 u. 2):

Fibrinogenolyse i. % im I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	3,7	7,o	1,1
5 und mehr Wochen Retention	38,3	8,5	28,o

Fibrinogenolyse i. % im II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	6,o	1,6	5,1
5 und mehr Wochen Retention	7,2	5,o	15,6

Es soll jetzt die Trombinzeit untersucht werden. Der Ausfall der Plasmathrombingerinnungszeit ist abhängig vom Gehalt des Plasmas an Fibrinogen und an Substanzen mit Anti-

thrombin bzw. Antipolymerasewirkung. Ein ausgeprägter Mangel an Fibrinogen wird sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur Gerinnselbildung ebenso auswirken, wie die Anwesenheit von Substanzen inhibitorischen Charakters. Die Werte der Thrombinzeit sind bis 13 Sec. normal. Es wurden die Werte gefunden (Abb. 7 u. 8):

Thrombinzeit (Sec.) im I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	1o.5	11,3	11,3
5 und mehr Wochen Retention	11.o	11,o	11,3

Thrombinzeit (Sec.) im II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	1o,2	11,3	12,5
5 und mehr Wochen Retention	11,6	12,2	14,8

Mit der Thromboplastinzeit nach Quick (Quickwert) wird eine Verminderung von Prothrombin, Faktor V, Faktor VII und Faktor X, sowie von Fibrinogen erfasst. Die Werte, die wir für das I. und II. Trimenon fanden (Abb. 7 u. 8):

Quickwert (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	97	85	95
5 und mehr Wochen Retention	1oo	1oo	1oo

Quickwert (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	91	91	86
5 und mehr Wochen Retention	97	97	83

Es finden sich alle Werte im Normbereich.

Von großem Interesse sind die Werte der Plasmalyse, also der enzymatischen Auflösung von Fibrin. Plasmalysewerte bis zu 1o % liegen im Normbereich. Die Werte sind folgende (Abb. 1 u. 2):

Plasmalyse (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	13,8	26,6	35,o
5 und mehr Wochen Retention	5,5	25,5	18,o

Plasmalyse (%) i.II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	24,9	39,9	57,7
5 und mehr Wochen Retention	5,o	22,1	2o,4

Es fallen hier die allgemein erhöhten Werte der Plasmalyse auf. Die Plasmalyse steigt über den Normbereich hinaus, während und nach der Ausräumung der toten Frucht an.

Die Gerinnungsfaktoren erfahren ja nahezu alle wie oben erwähnt (17,25,8o), eine Aktivitätssteigerung während der Gravidität. Es wurden folgende Werte von uns gemessen (Abb. 9 - 12):

Faktor II (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	11o	1o9	113
5 und mehr Wochen Retention	88	1oo	88

Faktor II (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	146	77	1o9
5 und mehr Wochen Retention	12o	122	1o7

Faktor V i.I. Trimenon (%)

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	144	127	142
5und mehr Wochen Retention	9o	123	96

Faktor V (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	17o	15o	131
5 und mehr Wochen Retention	111	135	98

Faktor VII (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	95	86	85
5 und mehr Wochen Retention	94	94	82

Faktor VII (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	122	139	118
5 und mehr Wochen Retention	96	1oo	86

Faktor VIII (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	154	142	151
5 und mehr Wochen Retention	14o	183	154

Faktor VIII (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	182	175	18o
5 und mehr Wochen Retention	193	123	133

Faktor IX (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	161	167	139
5 und mehr Wochen Retention	123	154	119

Faktor IX (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	133	166	129
5 und mehr Wochen Retention	129	168	154

Faktor X (%) i. I. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	143	1o4	99
5 und mehr Wochen Retention	1o5	1o5	81

Faktor X (%) i. II. Trimenon

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	12o	129	1o3
5 und mehr Wochen Retention	93	79	83

Geht man davon aus, daß alle Gerinnungsfaktoren in der Schwangerschaft eine Aktivitätssteigerung erfahren, so fallen hier die allgemein niedrigen Werte vor, während und nach der Ausräumung einer toten Frucht auf. Die gemessenen Werte bei einer Retention von 5 und mehr Wochen zeigen bei nahezu allen Gerinnungsfaktoren eine noch darüber hinausgehende Aktivitätsminderung gegenüber den bei einer Retention von 1 - 4 Wochen gemessenen Werten.

Bei 13 Patientinnen mit missed abortion konnte entweder während oder nach der chirurgischen Ausräumung der toten Frucht eine vollständige 24 h - Plasmalyse festgestellt werden. Bei 5 Patientinnen wurde die Plasmalyse innerhalb der 1. - 12. Schwangerschaftswoche, bei 8 Patientinnen im II. Trimenon, 13. - 27. Schwangerschaftswoche, beobachtet. Die Fälle aus dem I. und II. Trimenon der Schwangerschaft sollen hier in ihrem Verhalten der Blutgerinnung gegenübergestellt und untersucht werden.

Die Plasmalyse wurde in allen hier dargestellten Fällen bei einer Retention von 1 - 4 Wochen festgestellt. Das Verhalten der Lyse wurde an Hand der Werte von Fibrinogen, Euglobulinlyse, Profibrinolysin, Antifibrinolysin, Fibrinogenolyse und Plasmalyse untersucht.
(s. Abb. 13 u. 14)

Fibrinogen (mg %)

	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	295	288	295
II. Trimenon	321	28o	282

Es ist keine wesentliche Veränderung des Fibrinogens vor, während und nach der Ausräumung zu beobachten.

Euglobulinlyse (h)

	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	5 h 31'	2 h 5o'	2 h 29'
II. Trimenon	3 h 19'	2 h 58'	2 h 12'

Hier fällt die verkürzte Lysiszeit während der Ausräumung auf, die sich auch noch nach der Ausräumung der toten Frucht weiter verkürzt.

Profibrinolysin (%)	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	108	142	126
II. Trimenon	148	140	192

Die Profibrinolysinkonzentration steigt während einer Gravidität kontinuierlich an, was auch hier bei einem Vergleich der Werte vom I. und II. Trimenon festgestellt werden kann. Unter der Geburt fällt dann das Profibrinolysin bei normaler Schwangerschaft akut ab. Die erhöhte Konzentration während und das Ansteigen nach der chirurgischen Ausräumung bei Fällen von missed abortion deutet auf eine vermehrte Produktion des Profibrinolysins und damit auf eine Zunahme des fibrinolytischen Potentials hin.

Antifibrinolysin (%) (Restaktivität)	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	33	19	27
II. Trimenon	34	32	29

Die Antifibrinolysinkonzentration nimmt bei einer Schwangerschaft normalerweise ab. Auch hier fällt die erniedrigte Konzentration vor und der Anstieg während der Ausräumung auf. Die erhöhte Konzentration dient offenbar der Hemmung der Plasmalyseaktivität.

Fibrinogenolyse (%)	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	1,75	3,2	2,0
II. Trimenon	9,6	3,0	3,5

Die Fibrinogenolyse ist hier nicht gesteigert.

Plasmalyse (%)	vor	während Curettage	nach
I. Trimenon	25	80	48
II. Trimenon	50	79	86

Die Plasmalysekonzentration ist schon vor der Ausräumung stark erhöht. Sprunghaftes Ansteigen der Konzentration während der Asuräumung, die bei Fällen von missed abortion im I. Trimenon nach der Ausräumung abfällt, bei den Fällen im II. Trimenon aber noch weiter auf 86 % ansteigt.

c. Diskussion

1. Besprechung der Untersuchungsergebnisse bei missed abortion im I. Trimenon der Schwangerschaft.

Es ist bei Retention von 1 - 4 Wochen, als auch bei 5 und mehr Wochen Retention ein erniedrigter Fibrinogenspiegel um 280 mg % erkennbar, der deutlich unter den sonst für eine Schwangerschaft angegebenen Werten von 500 mg % liegt (11,17).

Die Plasmalyse (Normwert bis 10 %) steigt während und nach der chirurgischen Ausräumung deutlich, wenn auch nicht signifikant an. Bei einer Retention von 1 - 4 Wochen liegen die Werte geringgradig über denen bei einer Retention von 5 und mehr Wochen. Das Antifibrinolysin ist während der Ausräumung leicht erhöht. Diese überschüssige Antifibrinolysinaktivierung schützt so vor allem das Fibrinogen, Faktor V und VIII vor einer stärkeren Lyse. Die Antifibrinolysinkonzentration liegt bei einer Retention von5 und mehr Wochen noch etwas höher vor. So werden in dieser Gruppe auch die höheren Konzentrationen von Fibrinogen, Faktor V und VIII zu erklären sein. Die Euglobulinlyse, also das vorhandene Fibrinolysin ohne Albumin-Antifibrinolysin, gibt wesentliche Auskunft über das fibrinolytische Potential des Blutes. Sie liegt bei den Fällen von 1 - 4 Wochen Retention im Normbereich, die Lysiszeit verkürzt sich aber während und nach der chirurgischen Ausräumung. Bei den Fällen mit 5 und mehr Wochen Retention liegt die Lysiszeit kürzer. Daß es bei diesen Fällen nicht zu höheren Plasmalysekonzentrationen kommt, ist durch die erhöhte Antifibrinolysinkonzentration zu erklären. Auch die Profibrinolysinkonzentration gibt wesentliche Hinweise auf die fibrinolytische Aktivität. Es ist wahrscheinlich, daß bei zunehmender pathologischer Profibrinolysinaktivierung, die hier bei einer Retention von 1 - 4 Wochen und 5 und mehr Wochen gemessen wird, das vermehrte Fibrinolysin vorerst noch durch Inhibitoren gehemmt wird, so daß die Zunahme bei der Messung der Spontanfibrinolyse nicht zum Ausdruck kommt.

Die Thrombinzeit, deren Ausfall u.a. vom Fibrinogengehalt abhängig ist, liegt bei den Fällen mit einer Retention von 1 - 4 Wochen als auch von 5 und mehr Wochen im Normbereich.

Auch die Thrombozytenzahlen, für die Differentialdiagnose von Verbrauchskoagulopathie und Fibrinolyse von großer Bedeutung, schwanken innerhalb des Normbereichs zwischen 180.000 und 150.000 und geben somit keinen Hinweis auf eine Verbrauchskoagulopathie. Die Werte sind nicht signifikant. Die folgende Aufstellung zeigt die Anzahl der Fälle, die vor, während und nach der Curettage Thrombozytenzahlen unter 150.000 aufweisen:

	vor	während Curettage	nach
1-4 Wochen Retention	1	2	1
5 und mehr Wochen Retention	2	1	2

Die Anzahl ist also sehr klein.

Das Fibrinolysin baut unter pathologischen Bedingungen nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen ab, die Fibrinogenolyse. Sie ist, vor allem bei den Fällen mit einer Retention von 5 und mehr Wochen, vor und nach der chirurgischen Ausräumung stark erhöht. Die Fibrinogenolysekonzentration ist dabei während der Ausräumung etwas abgefallen, auch dies ist zu verstehen als Wirkung der erhöhten Antifibrinolysinkonzentration auf das Fibrinolysin.

Die folgende Aufstellung zeigt noch einmal im Überblick das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse im Verlauf der Curettage. Die waagerechten Linien weisen auf einen Normbereich, die Pfeile auf eine Erhöhung oder Erniedrigung hin. Die ausgezogenen Symbole gelten für die Werte bei 5 und mehr Wochen Retention, die gestrichelten Symbole für die Werte bei 5 und mehr Wochen Retention.

	vor	während Curettage	nach
Fibrinogen	↓ ⇣	↓ ⇣	↓ ⇣
Thrombozyten	— ---	— ⇣	— ---
Quick	— ---	— ---	— ---
Thrombinzeit	— ---	— ---	— ---
Faktor II	↑ ---	↑ ---	↑ ---
Faktor V	↑ ---	↑ ⇡	↑ ---
Faktor VII	— ---	— ---	— ---
Faktor VIII	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Faktor IX	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Faktor X	↑ ---	— ---	— ---
24 h-Plasmalyse	↑ ---	↑ ⇡	↑ ⇡
Fibrinogenolyse	— ⇡	— ---	— ⇡
Euglobulinlyse	— ---	— ---	— ---
Profibrinolysin	↑ ⇡	↑ ---	↑ ⇡
Antifibrinolysin	— ---	↑ ⇡	— ---

Es ist festzustellen, daß nicht nur bei 5 und mehr Wochen Retentionsdauer sondern auch schon bei einer Retention von 1 - 4 Wochen eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im mütterlichen Blut gemessen wird. Die klinischen Symptome waren dabei in 5 Fällen Blutungen zwischen 200 ml und 500 ml unter der Curettage, und zwar in 2 Fällen bei einer Retention von 1 - 4 Wochen und in 3 Fällen bei einer Retention von 5 und mehr Wochen.

2. Besprechung der Untersuchungsergebnisse bei missed abortion im II. Trimenon der Schwangerschaft.

Hier wird ein Fibrinogenspiegel um 300 mg % bei Retention von 1 - 4 Wochen gemessen. Bei einer Retentionsdauer von 5 und mehr Wochen liegt die Fibrinogenkonzentration bei 250 mg %.

Auch die Plasmalyse steigt während der Curettage stark an. Wie im I. Trimenon liegen die Plasmalysekonzentrationen bei 1 - 4 Wochen Retention höher als bei 5 und mehr Wochen Retention.

Deutlich verkürzt ist die Euglobulinlysiszeit. Auch hier ist die Euglobulinlysiszeit bei 5 und mehr Wochen stärker verkürzt als bei 1 - 4 Wochen Retention. Daß dabei die Plasmalysekonzantration nicht stärker erhöht ist, ist durch die hohe Antifibrinolysinkonzentration zu erklären.

Die Thrombocytenzahlen liegen im Vergleich zum I. Trimenon niedriger. Die ermittelten Werte sind nicht signifikant. Die Anzahl der Fälle, die vor, während oder nach der Curettage Thrombocytenzahlen unter 150.000 aufweisen, zeigt folgende Aufstellung:

	vor	während Curettage	nach
1 - 4 Wochen Retention	2	2	1
5 und mehr Wochen Retention	3	3	3

Es findet sich eine etwas höhere Anzahl an Fällen mit Thrombocytenwerten unter 150.000 als im I. Trimenon.

Das Profibrinolysin ist während der Curettage, vor allem bei der Retention von 5 und mehr Wochen, stark erhöht. Es drückt die erhöhte fibrinolytische Aktivität im mütterlichen Blut aus.

Die Thrombinzeit und die Thromboplastinzeit nach Quick liegen auch hier im Normbereich.

Die Fibrinogenolyse zeigt bei 5 und mehr Wochen Retention erhöhte Konzentrationen. Auch hier soll eine Übersichtstabelle noch einmal das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse darstellen. Die waagerechten Linien weisen auf einen Normalwert, die Pfeile auf eine Erhöhung oder Erniedrigung der Werte hin. Die ausgezogenen Symbole gelten für die Werte bei 1 - 4 Wochen Retention, die gestrichelten Symbole für die Werte bei 5 und mehr Wochen Retention.

	vor	während Curettage	nach
Fibrinogen	↓ ⇣	↓ ⇣	↓ ⇣
Thrombozyten	— ⇣	↓ ⇣	— ⇣
Quick	— ---	— ---	— ---
Thrombinzeit	— ---	— ---	— ⇡
Faktor II	↑ ⇡	— ⇡	↑ ⇡
Faktor V	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ---
Faktor VII	↑ ---	↑ ---	↑ ---
Faktor VIII	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Faktor IX	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Faktor X	↑ ---	↑ ---	— ---
24 h-Plasmalyse	↑ ---	↑ ⇡	↑ ⇡
Fibrinogenolyse	— ---	— ---	— ⇡
Euglobulinlyse	— ---	— ⇣	↓ ---
Profibrinolysin	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Antifibrinolysin	— ---	— ⇡	— ---

Man kann feststellen, daß auch im II. Trimenon der Schwangerschaft, vor allem bei Retention einer toten Frucht von 5 und mehr Wochen, eine erhöhte fibrinolytische Aktivität gemessen wird. Klinisch machte sich das verstärkte fibrinolytische Potential in 2 Fällen durch Blutungen von 5oo ml bis 8oo ml bemerkbar, die postoperativ mit Trasylol behandelt werden mußten. In beiden Fällen lag eine Retention von 5 und mehr Wochen vor.

3. Besprechung der Untersuchungsergebnisse bei Fällen von missed abortion mit vollständiger Plasmalyse.

In allen hier dargestellten Fällen ist die Plasmalyse bei einer Retention einer abgestorbenen Frucht von 1 - 4 Wochen aufgetreten. Es werden die Plasmalysefälle, die im I. und II. Trimenon der Schwangerschaft festgestellt wurden, gegenübergestellt und verglichen.

Die Fibrinogenwerte liegen bei der chirurgischen Ausräumung im I. und ebenso im II. Trimenon um 280 mg %. Die Plasmalysekonzentration steigt während und nach der Curettage auf stark erhöhte pathologische Werte an. Es fallen besonders die Plasmalysewerte aus dem II. Trimenon auf. Sie liegen deutlich über den Werten des I. Trimenons. Wie wir schon oben festgestellt haben, kann man eine erhöhte fibrinolytische Aktivität besonders im II. Trimenon, also bei der länger bestehenden Schwangerschaft, messen.

Die Euglobulinlysezeit ist, vor allem im zweiten Trimenon, während und nach der Curettage verkürzt.
Das Profibrinolysin und die Fibrinogenolyse sind erhöht.

Die Antifibrinolysinwerte liegen in niedrigen Konzentrationen vor und können das fibrinolytische Potential des Blutes nicht inhibieren.

Auch hier zeigt die folgende Aufstellung in einer Übersicht noch einmal das Verhalten der Fibrinolyse. Die ausgezogenen Symbole gelten für das I. Trimenon, die gestrichelten Symbole für das II. Trimenon.

	vor	während Curettage	nach
Fibrinogen	↓ ⇣	↓ ⇣	↓ ⇣
24 h-Plasmalyse	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Fibrinogenolyse	— ---	— ---	— ---
Euglobulinlyse	— ---	↓ ⇣	↓ ⇣
Profibrinolysin	↑ ⇡	↑ ⇡	↑ ⇡
Antifibrinolysin	— ---	↑ ---	— ---

Aus dem autolytischen Material der abgestorbenen Frucht sind proteolytische Fermente auf die Mutter übergegangen, die eine Fibrino- und Fibrinogenolyse bewirken. Die Blutungen sind weniger auf eine Fibrinausfällung als vielmehr auf eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse zurückzuführen. Im I. wie im II. Trimenon lag je 1 Fall mit einer Blutung zwischen 8oo ml und 9oo ml vor. Es zeigte sich eine vollständige Plasmalyse, die postoperativ mit Trasylol behandelt werden mußte.

Es ist noch zu erwähnen, daß bei der Sichtung des Materials 1o weitere Fälle von missed abortion gefunden wurden. Diese Patientinnen wurden aber vor der Curettage schon medikamentös behandelt. Es wurde ihnen als Prophylaxe Heparin gegeben. Bei 2 Fällen von missed abortion wurden schwerste Störungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beobachtet, die mit Blutungen bis 1.2oo ml einhergingen. Auf Grund der medikamentösen Therapie wurden diese Fälle von missed abortion nicht in dieser Arbeit berücksichtigt. Aus der dargestellten Untersuchungsreihe soll nicht der Eindruck hervorgehen, daß die Veränderung der Blutgerinnung bei missed abortion gering ist und zu keiner Gefährdung der Schwangeren führt. Wie im letzten Abschnitt bereits erwähnt, wurden unter den 1o weiteren Fällen, die wegen einer durchgeführten Heparin- und Trasylolbehandlung in der Untersuchungsreihe nicht berücksichtigt wurden, 2 Fälle von einem schweren hämorrhagischen Syndrom mit Afibrinogenämie und Hyperfibrinolyse beobachtet. Es heißt, unter 44 Fällen von missed abortion fanden sich 2 Fälle von hämorrhagischem Syndrom, gleich 5 %.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse bei 34 Fällen von missed abortion unter der Curettage in Abhängigkeit von der Retentionsdauer der abgestorbenen Frucht berichtet. Es wird der Ablauf des Krankheitsgeschehens an Hand von Gerinnungsanalysen verfolgt. Es kann eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen werden, die in Abhängigkeit von der Retentionsdauer steigende Tendenzen aufweist.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf

1. 11 Fälle von missed abortion im I. Trimenon der Schwangerschaft bei einer Retention von 1 - 4 Wochen (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen (5 Fälle). Nicht nur bei 5 und mehr Wochen Retention, sondern auch schon bei einer Retention von 1 - 4 Wochen läßt sich eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nachweisen. Die klinischen Symptomer sind in 5 Fällen Blutungen zwischen 2oo ml und 5oo ml unter der Curettage.

2. 1o Fälle von missed abortion im II. Trimenon der Schwangerschaft bei einer Retention von 1 - 4 Wochen (5 Fälle) und 5 und mehr Wochen (5 Fälle). Auch im II. Trimenon der Schwangerschaft, vor allem bei Retention einer toten Frucht von 5 und mehr Wochen wird eine pathologisch erhöhte fibrinolytische Aktivität gemessen. Klinisch macht sich das verstärkte fibrinolytische Potential in 2 Fällen durch Blutungen von 5oo ml bis 8oo ml bemerkbar.

3. 13 Fälle von missed abortion mit vollständiger Plasmalyse im I. Trimenon (5 Fälle) und im II. Trimenon (8 Fälle) bei Retention von 1 - 4 Wochen.

   Die pathologisch gesteigerte Fibrinolyse führt in 2 Fällen zu Blutungen unter der Curettage zwischen 8oo ml und 9oo ml.

Die Untersuchungen zeigen, daß durch den Übertritt von autolytischem Material der abgestorbenen Frucht proteolytische Fermente in das mütterliche Blut gelangen, die eine Fibrino- und Fibrinogenolyse bewirken.

Die Blutungen sind dabei weniger auf eine Fibrinausfällung als vielmehr auf eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse zurückzuführen.

Eine Fibrinolyse kann nicht nur bei Fällen von missed abortion mit einer Retention von 5 und mehr Wochen auftreten, sondern auch schon bei Retention einer abgestorbenen Frucht von 1 - 4 Wochen.

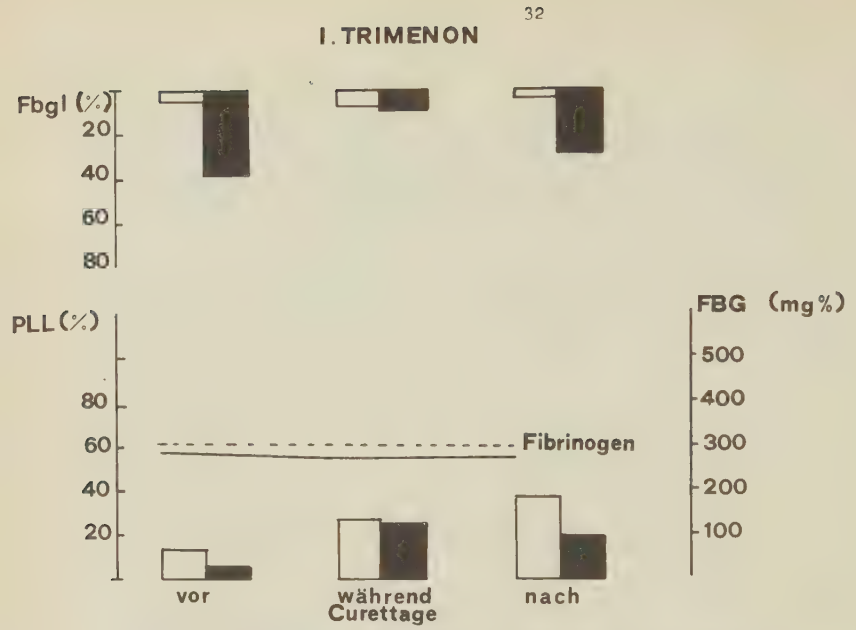
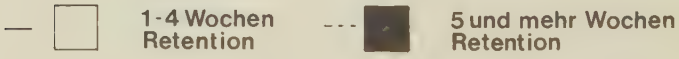


ABB.1 Die Werte von Fibrinogen (Fbg), Plasmalyse (PLL) und Fibrinogenolyse (Fbgl) im I. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).



II. TRIMENON

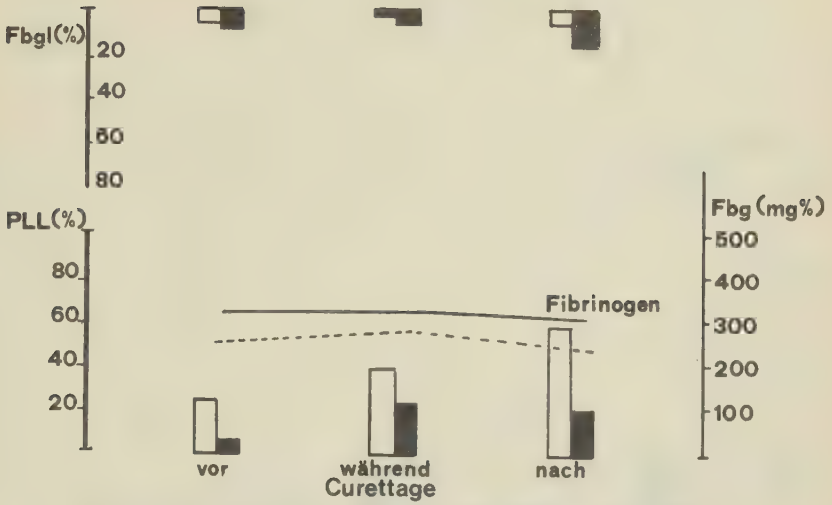


ABB.2 Die Werte von Fibrinogen (Fbg), Plasmalyse (PLL) und Fibrinogenolyse (Fbgl) im II. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (5 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

I. TRIMENON

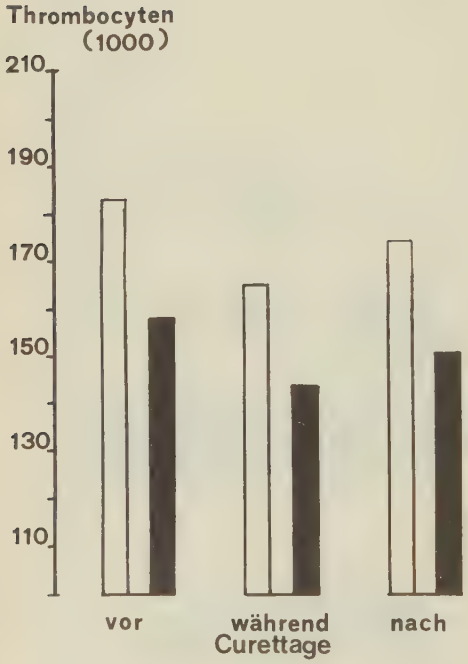


ABB.3 Die Thrombocytenwerte im I.Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

— 1-4 Wochen Retention

·· 5 und mehr Wochen Retention

II. TRIMENON

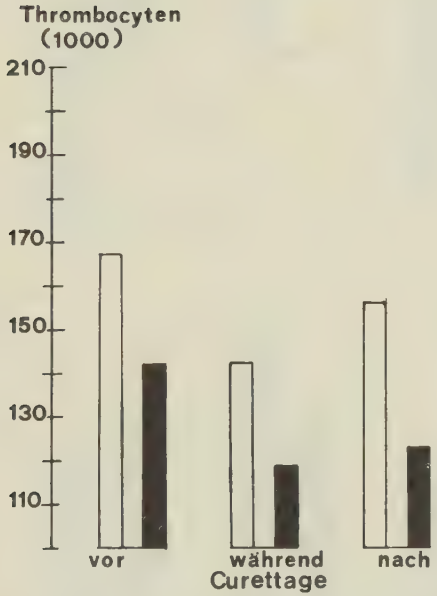


Abb.4 Die Thrombocytenwerte im II. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (5 Fälle) und bei 5 und mehr Wochen (5 Fälle).

I. TRIMENON

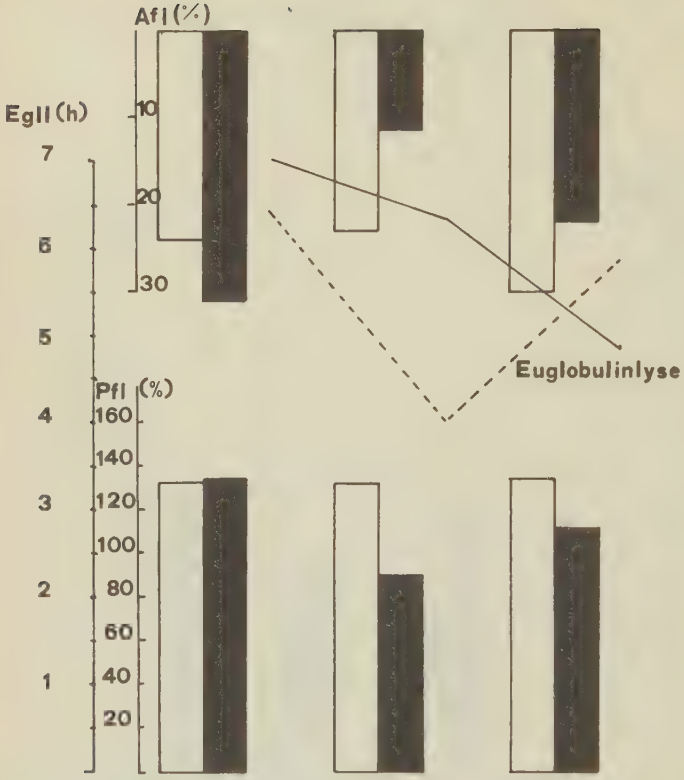


Abb.5 Die Werte von Euglobulinlyse (Egll), Profibrinolysin (Pfl) und Antifibrinolysin (Afl) im I. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

— 1-4 Wochen Retention

- - - 5 und mehr Wochen Retention

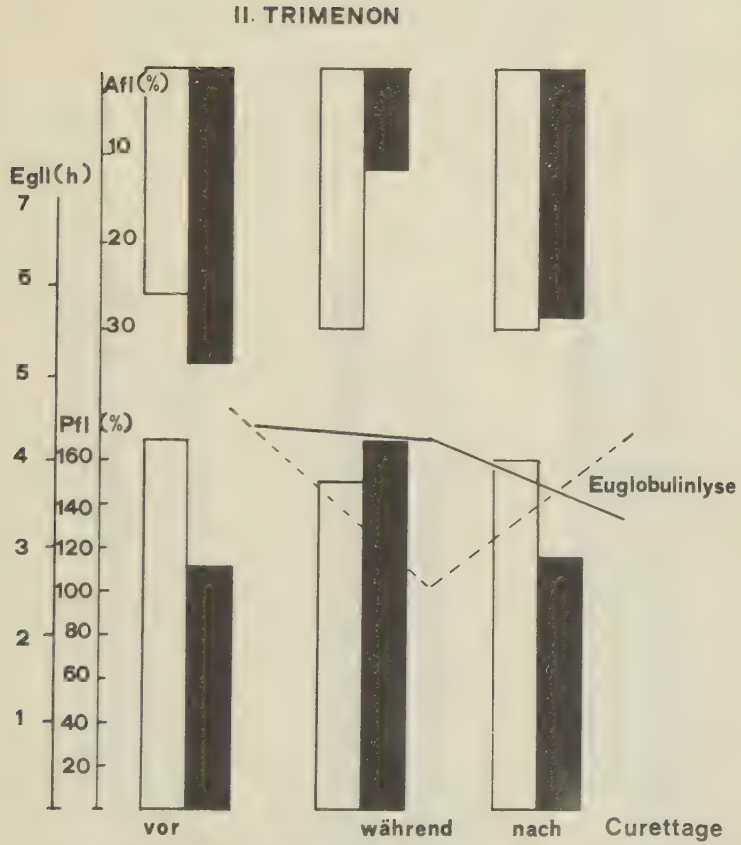


Abb. 6 Die Werte von Euglobulinlyse (Egll), Profibrinolysin (Pfl) und Antifibrinolysin (Afl) im II. Trimenon bei 1-4 Wochen (5 Fälle) und bei 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

I. TRIMENON

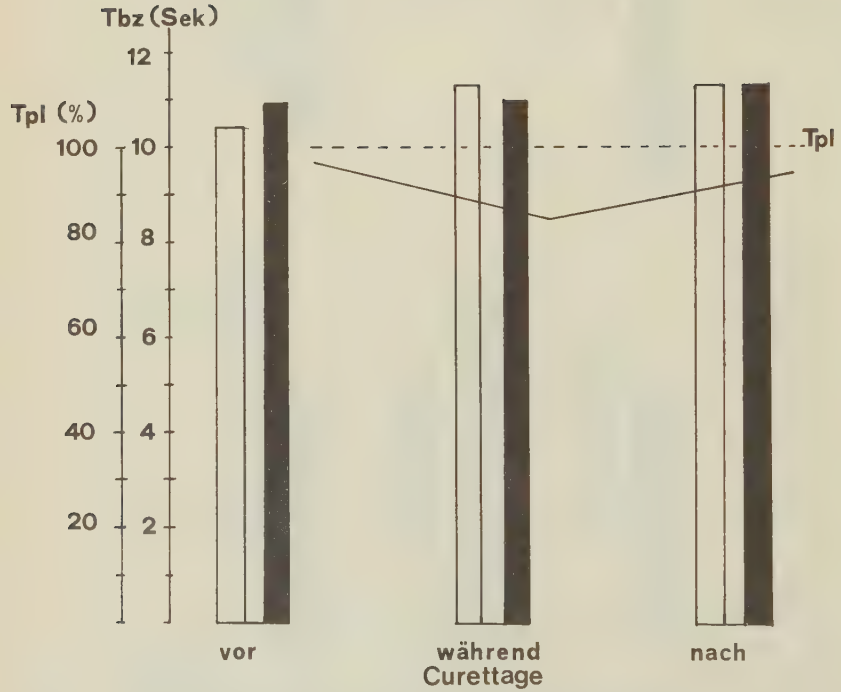


Abb. 7 Die Thrombinzeit (Tbz) und Thromboplastinzeit (Tpl) im I. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

II. TRIMENON

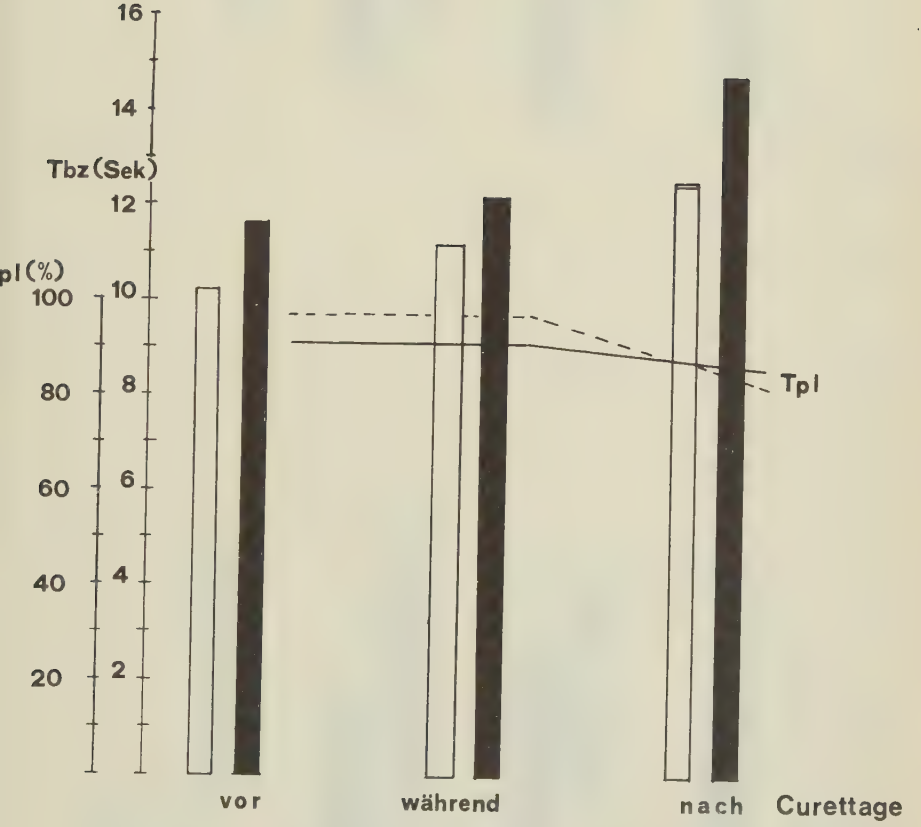
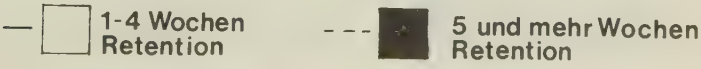


Abb.8 Die Thrombinzeit (Tbz) und die Thromboplastinzeit (Tpl) im II.Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (5 Fälle) und bei 5 und mehr Wochen (5 Fälle).



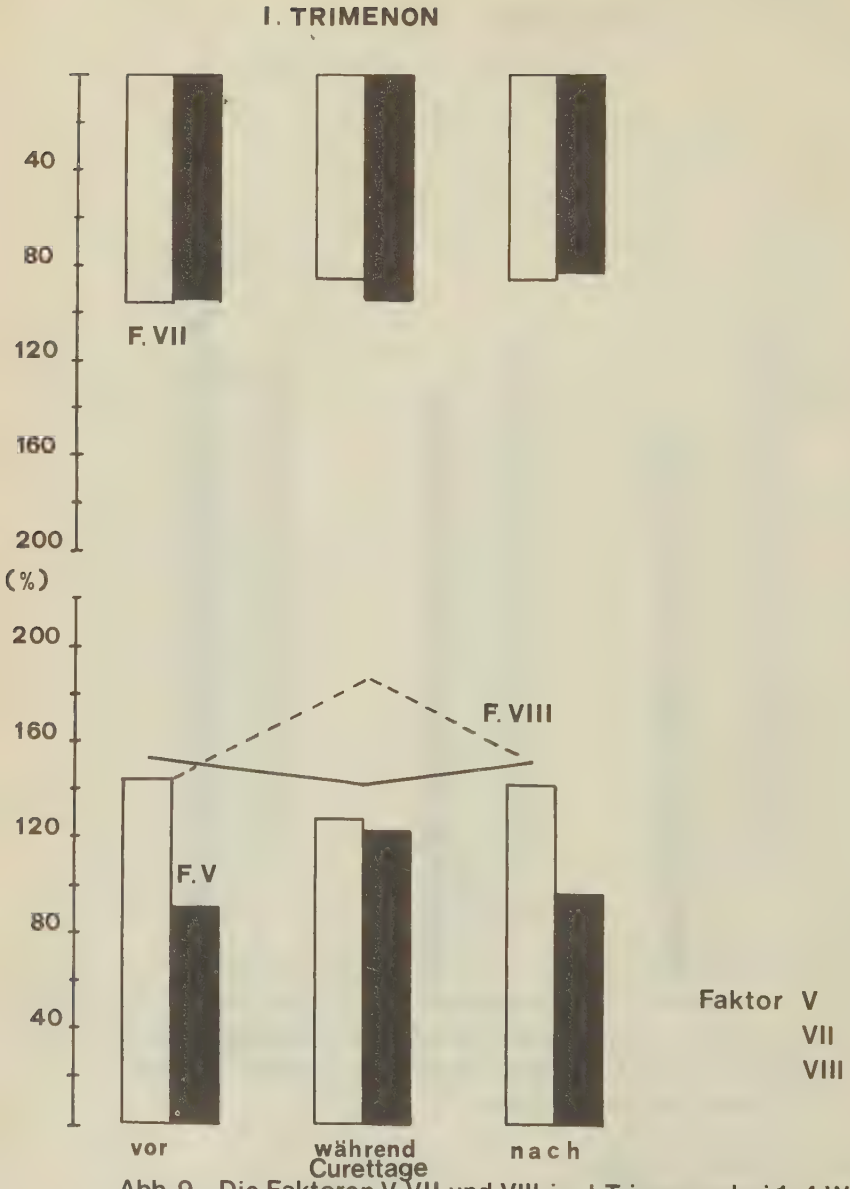


Abb. 9 Die Faktoren V, VII und VIII im I. Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

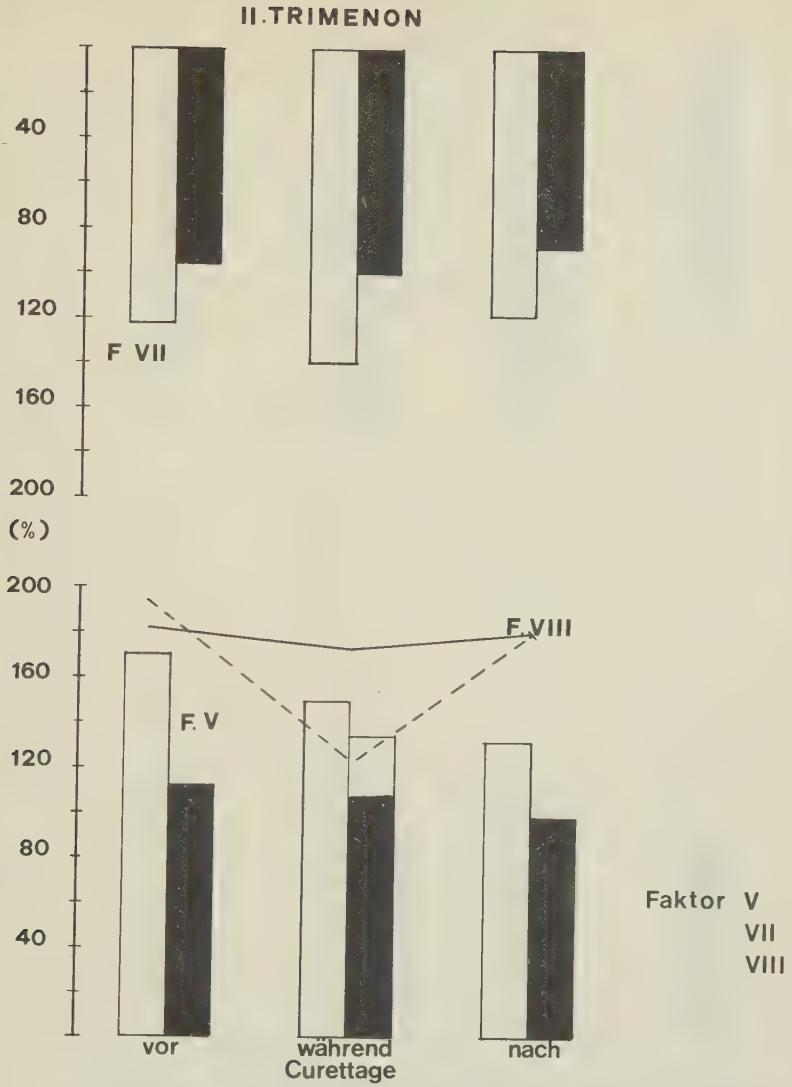


Abb.10 Die Faktoren V, VII und VIII im II.Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (5 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

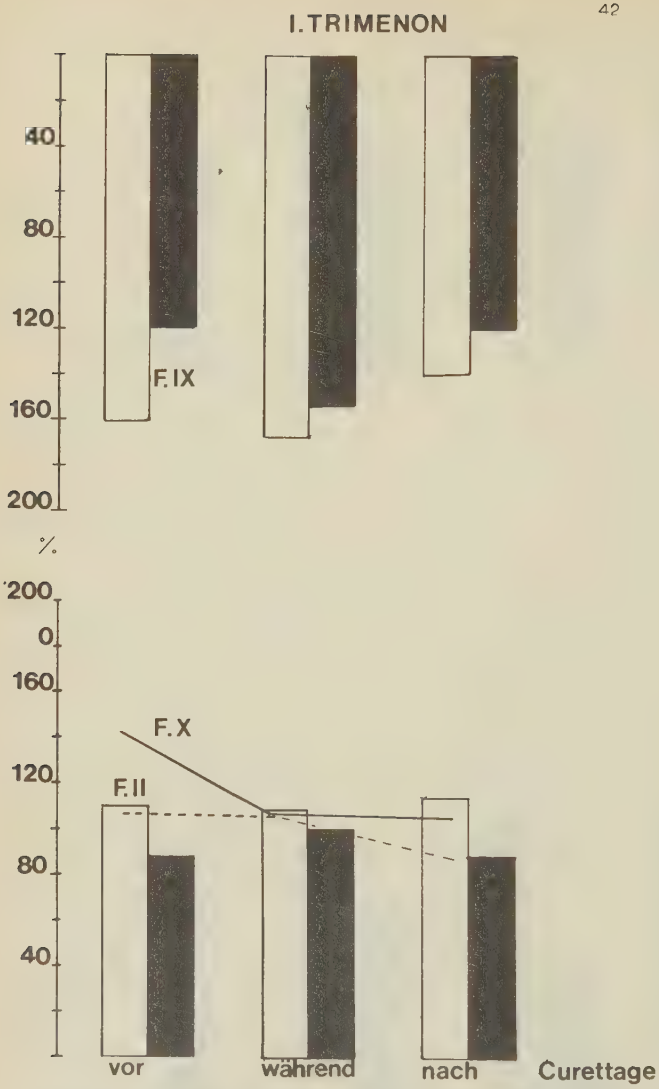


Abb.11 Die Faktoren II, IX und X im I.Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (6 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle).

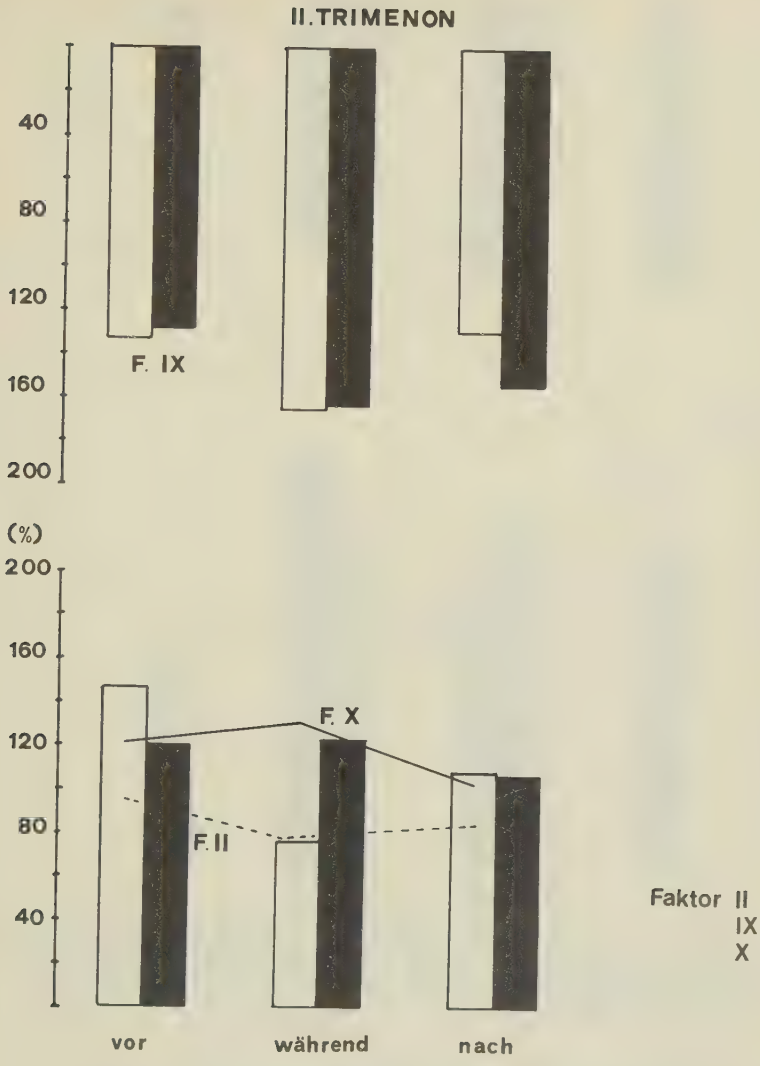


Abb. 12 Die Faktoren II, IX und X im II.Trimenon bei 1-4 Wochen Retention (5 Fälle) und 5 und mehr Wochen Retention (5 Fälle)

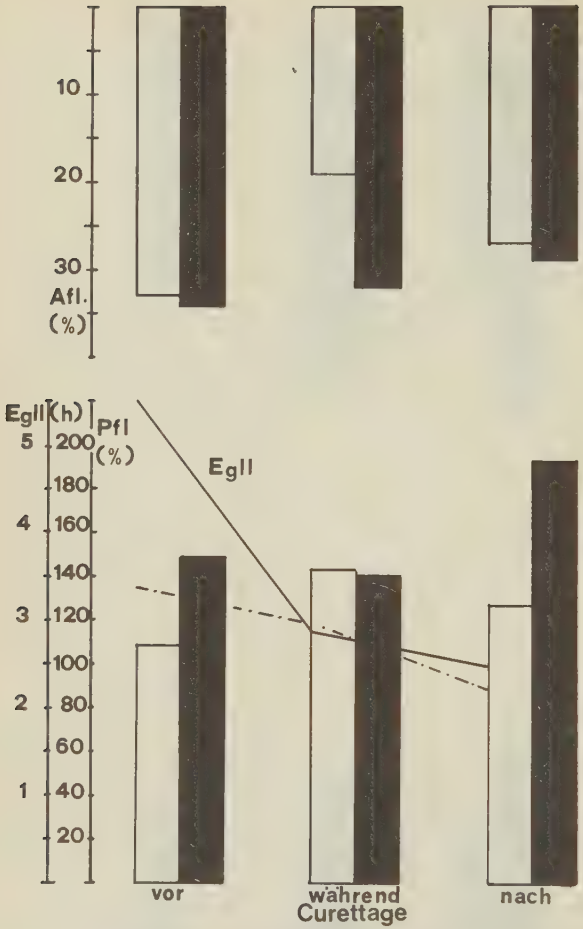
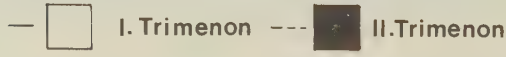


Abb.13 Die Werte von Euglobulinlyse (Egll), Profibrinolysin(Pfl) und Antifibrinolysin(Afl) bei vollständiger 24h-Plasmalyse im I.Trimenon (5 Fälle)und im II.Trimenon(8 Fälle)bei Retention von 1-4 Wochen.



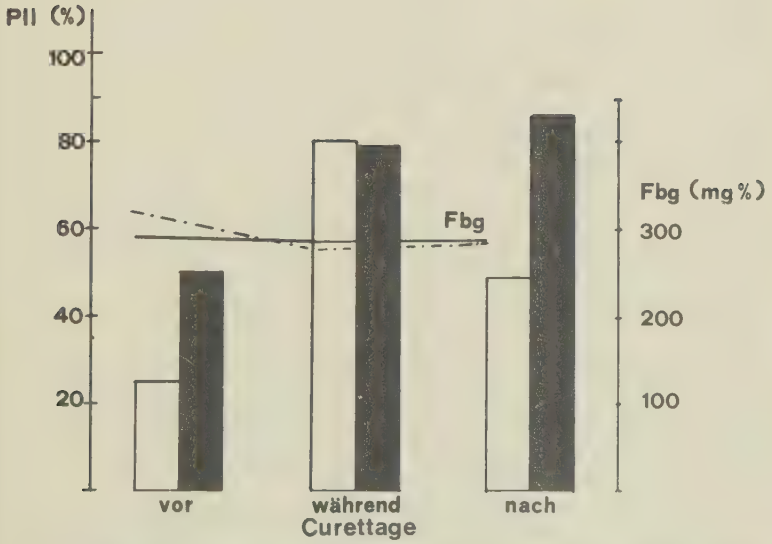


Abb.14 Die Werte von Fibrinogen (Fbg), Fibrinogenolyse (Fbgl) und Plasmalyse (PII) bei vollständiger 24h-Plasmalyse im I.Trimenon (5 Fälle) und im II.Trimenon (8 Fälle) bei Retention von 1–4 Wochen.

L I T E R A T U R

1. Abildgaard, U. : Scand. J. clin. Lab. Invest. 21 (1968) 89
2. Albrechtsen, O.K., O. Storm und E. Trolle: Acta haematol. 14 (1955) 3o9 - 313
3. Albrechtsen, O.K.: Acta endocr. 23 (1956) 2o7
4. Alkjaersig, N.: J. biol. Chem. 233 (1958) 86 - 9o
5. Ambrus, C.M. und G. Markus: Amer. J. Physiol.199 (1958) 491
6. Antopol, W. und C. Chrysanthou: Proc.Soc. Exper. Biol., N.Y. 1o3 (196o) 725
7. Apitz, K.: J. Immunol. 29 (1935) 255
8. Astrup, T.: Fed. Proceed. 25 (1966) 42 - 51
9. Attar, S., P.F. Rosenstein und B.A. Rimer: Obstet.and Gynec. 29 (1967) 662
10. Aznar, J. : Lancet 1 (1965) 437 - 438
11. Bach, W.: Zentralbl. f. Gynäkologie 89 (1967) 1368 - 137o
12. Bang, N.U., P.C. Harpel und F. Streuli: Clin. Obstet. and Gynec. 7 (1964) 286 - 3o9
13. Beller, F.K.: Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 913
14. Beller, F.K., P. Glas und H. Roemer: Amer. J. Obstetr. Gynec. 82 (1961) 62o
15. Beller, F.K., D.W. Douglas, C.M. Debrovner und R. Robinson: Amer. J. Obstetr. Gynec. 87 (1963) 48
16. Beller, F.K., W. Goessner und H.J. Herschlein: Amer. J. Obstetr. Gynec. 2o (1963) 117
17. Beller, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen (Barth, Leipzig 1967)
18. Biggs, R. und R.G. Mc Farlane: Human blood coagulation and its discorders. 3rd ed., F.A. Davis Company, Philadelphia 1962
19. Blanc, W.A.: Clin. Obstet. Gynec. 2 (1959) 7o5
20. Bohle, A., H.J. Krecke : Klin. Wschr. 37 (1959) 8o3
21. Borchgrevink, F., J.G. Pool und H. Stormorken: J. Lab. clin. Med. 55 (196o) 625
22. Born, V.R. und M.J. Cross: Nature 197 (1963) 974 - 976
23. Burkhardt, H. und W. Schilling: Zbl. Gynäk. 88 (1966) 145

24. Cavanagh, D. und E. Albores: Amer. J. Obstetr. Gynec. 92 (1965) 865

25. Cominos, A.C.: Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 754

26. Copley, A.L.: Referatband d. 1. Intern. Tagg. über Thrombose u. Embolie, Basel 1954, 452

27. Deutsch, E. und K. Irsigler: Thrombos. Diathes. haemorrh. 12 (1964) 12 - 34

28. Dieckmann, W.J.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 31 (1936) 734

29. Elsner, P.: Geburtsh. und Frauenheilk. 4 (1958) 438

30. Fletcher, A.P., N. Alkjaersig und S. Sherry: J. clin. Invest. 38 (1959) 1096

31. Forell, M.M., E. Werle und A. Meyer: VII. Internat. Kongr. Inn. Med., München, 5. - 8. 9. 1962

32. Fujikura, T. und R.C. Benson: Amer. J. Obstetr. Gynec. 85 (1963) 876

33. Graeber, W., H.G. Bach, H.Lau und W. Sackreuther: Gynaecoligia (Basel) 158 (1964) 89

34. Graeff, H., W. Kuhn und U. Bleyl: Thrombos.Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 17 (1967) 144

35. Goldstein, D.P., J.P. Johnson und D.E. Reid: Obstet. and Gynec. 21 (1963) 523

36. Goldstein, D.P. und D.E. Reid: Obstet. and Gynec. 22 (1963) 174

37. Goldstein, D.P. und D.E. Reid: Amer. J. Obstetr. Gynec. 87 (1963) 344

38. Guest, M.M.: Fed. Priceed. 25 (1966) 73 - 76

39. Haberland, G.L. und P. Matis: Med. Welt (Stuttg.) 18 (1967) 1367

40. Heimburger, N.: Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) Suppl. 1970, i. Druck

41. Hoffbauer, H.: Zentralbl. f. Gynäk. 86 (1964) 1445

42. Hoffbauer, H.: Dtsch. med. J. 16 (1965) 143 - 149

43. Hörder, M. und R. Manrique: Klin.Wschr. 43 (1965) 937

44. Iatridis, S.G. und J.H. Ferguson:J. clin. invest. 41 (1962) 1277 - 87

45. Jung, E.G. und F. Duckert: Schweiz.med. Wschr. 44 (1960) 1239

46. Jürgens, J. und F.K. Beller: Klin. Methoden der Blutgerinnungsanalyse (Stuttg. 1959)

47. Käser, O., V. Friedberg, K.G. und K. Thomsen: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II (1967) 205 (Thieme, Stuttg.)

48. Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober und K. Thomsen: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II (1967) 889 (Thieme, Stuttg.)

49. Kautsch, E. und A. Rauscher: Klin. Wschr. 28 (1950) 694

50. Kirchhoff, H.: Med. Klin. 54 (1959) 493

51. Kline, D.L.: Fed. Proceed. 25 (1966) 31 - 33

52. Koller, F., E. Beck und S. Berthoud: Schweiz. med. Wschr. 13 (1966) 1188

53. Kraut, H. und R. Körbel-Eschhardt: Leistung und Ergebnisse der neuzeitl. Chirurgie. Stuttg. 1958

54. Kuhn, W. und H. G. Bach, in: Venendruckmessung (hrg. von M. Allgöwer, R.Frey, M. Halmágy, Springer Berlin 1969)

55. Kuhn, W. und H. Graeff: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe (Thieme, Stuttg. 1970)

56. Lasch, H.G. und L. Roha: Klin. Wschr. 32 (1954) 460 - 464

57. Lee, L.: J. exp. Med. 115 (1962) 1065

58. Lüscher, E.F.: Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 345

59. Lüscher, E.F.: Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 1021 - 1026

60. Martin, G.J.: Ann. Acad. Sci., New York 68 (1957) 1

61. Martin, R.H. und D.N. Menzies: J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 62 (1955) 256

62. Marx, R., P. Clemente, E. Werle und W. Appel: Blut 5 (1959) 367

63. Merskey, C. und A.J. Johnson: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 20 (1966) 563

64. Merskey, C.A.J. Kleiner und A.J. Johnson: Blood 28 (1966) 1

65. Merskey, C.,A.J. Johnson, G.J. Kleiner und H. Wohl: Brit. J. Haemat. 13 (1967) 528

66. Miller, V.D.: Fed. Proceed. 22 (1963) 164

67. Milstone, H.: J. Immunol. 42 (1941) 100

68. Milstone, H.: J. Immunol. 42 (1941) 109

69. Mitchell, J.R.A. und A.A. Sharp: Brit. J. haemat. 10 (1964) 78 - 93

70. Niesert, W. und J. Schneider: Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 1002

71. Niewiarowski, S. und E. Kowalski: Rev. hémat. 13 (1958) 320

72. Nilsen, P.A.: Acta obstetr. gynec. Scand. 37 (1958) 195

73. Peckam, jr., Ch. H. und L.F. Middlebrook: Amer. J. Obstetr. Gynec. 65 (1953) 644

74. Pritchard, J.A. und O.D. Ratnoff: Surg.Gynec. Obstet. 101 (1955) 467

75. Pritchard, J.A.: Obstet. and Gynec. 14 (1959) 573

76. Pritchard, J.A. und M.R. Wright: New Engl. J. Med. 261 (1959) 218

77. Ratnoff, O.D.: Scand, J. Haematol. Series Haematologica 7 (1965) 29 - 38

78. Reid, D.E. und L.K. Diamond: Amer. J. Obstetr. Gynec. 66 (1953) 500

79. Roos, J.: Thrombos. Diathes. haemorr. 1 (1957) 471

80. Runge, H. und J. Hartert: Die thromboembolischen Erkrankungen (Schattauer, Stuttg., 1955)

81. Sawitzki, A., D.J. Leahy und F. Carpenter: Amer. J. Obstetr. Gynec. 67 (1954) 349

82. Schneider, Ch.L.: Fibrination und Defibrination. In: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung i.d. Gestationsperiode (Stuttg. 1957)

83. Sherry, S., R.J. Lindemeyer, A.P. Fletcher und N.Alkjærsig: J. clin. Invest. 38 (1959) 810

84. Sherry, S.: Scand.J. Haematol. Serie Haematologica 7 (1965) 70 - 84

85. Soulier, J.P., D. Allagille und M.J. Larrieu: Sem. Hôp. Paris 32 (1956) 359

86. Soulier, J.P.: V. Intern. Congr. Haematology, Boston 1956

87. Spaet, T.H.: Blood 17 (1961) 196

88. Stamm, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse (S. Karger, Basel 1962) 309 - 311

89. Stamm, H.: Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962) 671

90. Steichele, D.F. und H.J. Herschlein: Arch. Gynäk. 199 (1964) 475

91. Steichele, D.F. und H.J. Herschlein: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 18 (1967) 462

92. Weiner, A.E., D.E. Reid, C.C. Roby und L. K. Diamond: Amer. J. Obstetr. Gynec. 60 (1950) 1015 - 1021

L e b e n s l a u f

Am 24. 11. 1943 wurde ich als drittes Kind des Professor Johannes Beltz und seiner Ehefrau Maria in Köslin geboren.

Anschließend an den Grundschulbesuch in Kleinmachnow besuchte ich den altsprachlichen Zweig der Schadow-Schule in Berlin-Zehlendorf, an der ich 1964 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin.

1967 bestand ich an der gleichen Universität die ärztliche Vorprüfung und im Februar 1971 das medizinische Staatsexamen.

Nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit arbeite ich seit Juli 1972 als Assistenzarzt auf der Urologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Urban.